

D^r André VERRIER

Ex-Professeur de l'Ecole de Médecine de Besançon,

Ex-Interne de l'Hôpital de Besançon

et de l'Hôpital Départemental de Nanterre,

Ancien Élève de l'Institut Pasteur.

151

Action antiinfectieuse du Novarsénobenzol

sur les Bacilles typhique, paratyphiques A. et B. et Coli

QUELQUES ESSAIS *IN VITRO* ET *IN VIVO*



Imprimerie DURASSIÉ et C^{ie}

80, rue de Bondy

PARIS-X^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

VERRIER ANDRÉ LÉOPOLD

Né à DAMPIERRE-SUR-LINOTTE (Haute-Saône)

le 21 Juin 1901

ACTION ANTIINFECTIONNEUSE DU
NOVARSÉNOBENZOL
SUR LES BACILLES TYPHIQUES,
PARATYPHIQUES A. et B. et COLI

QUELQUES ESSAIS *IN VITRO* ET *IN VIVO*

Président : M. TANON, Professeur

DURASSIÉ et C^{ie}, Imprimeurs-Éditeurs

80, Rue de Bondy

PARIS-X^e

1930

Dr André VERRIER

Ex-Prosecteur de l'Ecole de Médecine de Besançon.

Ex-Interne de l'Hôpital de Besançon

et de l'Hôpital Départemental de Nanterre,

Ancien Élève de l'Institut Pasteur.

Action antiinfectieuse du Novarsénobenzol

sur les Bacilles typhique, paratyphiques A. et B. et Coli

QUELQUES ESSAIS *IN VITRO* ET *IN VIVO*



Imprimerie DURASSIÉ et C^{ie}

80, rue de Bondy

PARIS-X^e



I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expériment...	ROUVIÈRE
Physiologie	CUNÉO.
Physique médicale.....	ROGER.
Chimie médicale.....	STROHL.
Bactériologie.....	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	LEMIERRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CLERC.
Anatomie pathologique	N...
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	LOEPEL.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	MÉNÉTRIER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	RATHERY.
	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DEL BET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	Vaquez.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeur sans chaire.....	MAUCLAIRE.

ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiâtrie.
BINET	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (HENRI) ..	Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART	
D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZÉLOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fernand).	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT	
(Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE...	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

ANNEXE A TITRE PERMANENT.

MM.

ALGLAVE	Clinique chirurgicale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
LÉRI.....	Clinique médicale.
METZGER	Clinique obstétricale.
MOCQUOT.....	Clinique chirurgicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	
CHAILLET-BERT	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Education physique.
WEIL-HALLÉ.....	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

*Faible témoignage de mon amour filial
et de ma reconnaissance pour leurs efforts
poussés jusqu'au sacrifice d'eux-mêmes.*

A MA FEMME

Gage de mon profond amour.

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON
Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine.

*Pour le remercier du grand honneur qu'il
nous fait de présider notre thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BRUHL
Médecin honoraire des Hôpitaux.

*Que nous remercions tout spécialement de
ses conseils et ses observations qui ont inspiré
cette thèse.*

A NOS MAITRES

A MONSIEUR LE DOCTEUR MICHAUX

Médecin de l'Hôpital départemental de Nanterre.

Avec l'expression de toute notre gratitude pour avoir bien voulu diriger notre travail et pour son enseignement durant notre internat dans son service de la Crèche.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LASNIER

Médecin de l'Hôpital départemental de Nanterre.

Qui pendant notre internat dans son service nous a témoigné tant de bienveillance et tant d'intérêt.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS-DAINVILLE

Médecin de l'Hôpital départemental de Nanterre.

De qui nous fûmes l'interne et qui a ouvert avec tant de cordialité son laboratoire à nos recherches. En gage de notre fidèle attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PELLETIER

Urologiste de l'Hôpital départemental de Nanterre.

Témoignage de respectueuse affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SENECHAL

Chirurgien de l'Hôpital départemental de Nanterre.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEGROUX

Professeur à l'Institut Pasteur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUMAS

Chef de Travaux à l'Institut Pasteur.

A NOS COLLEGUES D'INTERNAT

A NOS MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE BESANÇON

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEDOUX

Professeur de Clinique Médicale et
Directeur de l'Ecole de Médecine.

A MONSIEUR LE DOCTEUR VOLMAT

Professeur de Pathologie externe.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TISSERAND

Chirurgien des Hôpitaux de Besançon.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAUFLE

Professeur de Pathologie interne

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUVERNOY

Professeur d'Anatomie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LIMON

Professeur de Physiologie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHATON

Professeur de Clinique chirurgicale.

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. ROLAND

Professeur suppléant de Clinique médicale.

INTRODUCTION

Dernièrement une jeune sourde-muette entrain dans le service du Docteur Michaux, à l'hôpital départemental de Nanterre.

L'état alarmant de cette malade, qui présentait des signes d'infection péritonéale et générale grave, nous intéressa vivement.

Nos recherches de laboratoire ne tardèrent pas à nous éclairer sur ce cas clinique difficile, et à nous montrer qu'il s'agissait, sans doute possible, d'une septicémie à colibacilles.

Mais notre thérapeutique n'en resta pas moins aussi inefficace que variée, jusqu'au jour où quelques injections de novarsénobenzol prescrites par notre maître le Docteur Michaux (se souvenant de francs succès obtenus dans des cas cliniques similaires), vinrent juguler l'infection.

L'observation de cette malade, que l'on retrouvera détaillée dans cette thèse, l'histoire de quelques autres succès thérapeutiques analogues, confiés par le Docteur Brühl et le Docteur Michaux, nous ont inspiré des recherches de laboratoire sur la valeur antiseptique du 914 dans les infections éberthiennes et colibacillaires.

Notre travail n'est que le simple exposé de nos

recherches sur l'action *in vitro* et *in vivo* du novarsénobenzol sur les bacilles typhique, Para A et B et Coli avec l'interprétation logique des résultats acquis.

Résultats que nous nous proposons de relater scrupuleusement.

Nous ferons suivre cet exposé de quelques observations tendant à montrer qu'on n'a pas encore demandé à ce médicament tout ce qu'on pouvait en espérer.

Nous précisons d'ores et déjà que nous n'avons pas traité du novarsénobenzol antiinfectieux en général, mais que notre étude a porté uniquement sur la valeur antiinfectieuse du novarsénobenzol vis-à-vis des bacilles qui nous intéressent, pour essayer d'en conclure si oui ou non ses tentatives d'emploi dans les infections éberthiennes sont légitimes.

HISTORIQUE

Nous avons donc à traiter d'un chapitre très spécial et presque nouveau, sur les applications possibles des arsenicaux d'Ehrlich, sur lesquels nous avons trouvé peu de choses écrites jusqu'à ce jour.

L'historique de cette question ne peut donc être que sommaire et indirect, notre Bibliographie fournira les renseignements que, de par notre plan, nous laissons volontairement dans l'ombre.

Depuis longtemps l'emploi du 914 a débordé les indications pour lesquelles il avait été fait; Ehrlich et sa pléiade d'expérimentateurs avaient déjà parlé de son emploi possible dans les maladies à protozoaires.

Après son indication dans la syphilis le néosalvarsan a trouvé son emploi dans les spirilloses, dans la fièvre récurrente, dans le pian, dans l'angine de Vincent et les stomatites ; puis par extension dans la gangrène pulmonaire où les spirilles se rencontrent constamment.

Sur ce point il convient de citer les bons résultats du Professeur Perrin de Nancy.

Kissling prétend que le néosalvarsan a aussi une action contre le streptocoque anaérobie associé.

Signalons de suite qu'il peut servir au traitement

des abcès ordinaires du poumon ainsi qu'en attestent les statistiques du Professeur Caussade de Nancy. Du reste M. Brühl a bien voulu nous autoriser à rapporter des observations de pleurésies purulentes — guéries par injections intra-veineuses de novarsénobenzol.

Malheureusement nous avons été forcé de limiter nos recherches aux seules infections de la flore intestinale.

On l'a essayé avec succès dans des protozooses diverses : amibiases, trypanosomiasés, nagana, bouton d'orient, surra, etc.

Ehrlich le premier l'a essayé dans la malaria. Ravaut, Werdrel, Moreau, Iversen l'ont employé avant 1911 dans le paludisme.

Pendant la guerre le Docteur Brühl l'a essayé sur une grande échelle à l'hôpital du collège Rollin.

Il s'est rendu compte de sa valeur thérapeutique et de son innocuité quant au fonctionnement hépatorénal.

On a essayé les arsenicaux dans les maladies infectieuses avec des résultats discutables et quelquefois négatifs dans la variole, l'encéphalite épidémique, la scarlatine, la varicelle, la rougeole, la tuberculose pulmonaire.

Les résultats ont semblé meilleurs dans : la lèpre, le charbon, le noma, la gangrène gazeuse et les plaies de guerre, les staphylococcies, l'endocardite maligne lente, la blennorragie et ses complications, la stérilisation des porteurs de germes diphtériques. (Professeur Legroux, Professeur Nobécourt.)

Dans la grippe pendant l'épidémie de 1918 il y

a donné de bons résultats à M. Brühl et à Mlle Franck. Mais les travaux les plus intéressants, concernant le novarsénobenzol, ont été publiés à propos des fièvres puerpérales et streptococcies.

La fièvre puerpérale. — Brühl et Michaux mesurent le pouvoir bactéricide du novar envers le strepto en décembre 1918. Marbais au congrès de Strasbourg; Joanny et Touchard dans leur thèse donnèrent des résultats encourageants de la méthode (1923).

Kiehne en 1924, après traitement, constate une mortalité de 7% au lieu de 13 à 30%.

Rivière et Mme Forget - Hurion de Bordeaux traitent un cas avec succès.

Favereau publie de fréquentes observations. Le professeur agrégé Pierry de Bordeaux étudie en 1927 l'action du sulfarsénol sur la température et conclut qu'il n'a aucune action sur les phlébites.

Brémond préconise l'emploi du sulfarsénol à titre prophylactique. Vergely de Bordeaux réalise ce traitement sur 215 cas et en obtient de bons résultats. Le Professeur Audérodias de Bordeaux traite les complications (métrites). Bordes en 1929, avec petite statistique à l'appui, préconise le sulfarsénol dans le traitement de l'érysipèle.

Nous ne citerons pas les nombreux essais thérapeutiques dont le 914 a été jusqu'ici l'objet en diverses autres infections avec des résultats assez discutés.

Cependant en ce qui concerne la fièvre typhoïde on ne connaissait encore rien d'approchant en France lorsque M. Brühl, en présence d'un cas très grave qui

fait l'objet de notre observation n° 1, s'est décidé à faire emploi du novarsénobenzol avec succès.

Depuis lors, M. Michaux a essayé avec le même succès dans deux cas le même traitement (obs. II). Enfin, il lui a été donné (obs. III) d'observer la sédation de phénomènes infectieux graves au cours d'une colibacillémie chez une enfant au moment où l'on appliquait un traitement par le sulfarsénol.

En faisant des recherches bibliographiques nous nous sommes aperçu que dès 1915 Jacob publiait en Allemagne une statistique impressionnante sur le même sujet.

Plus récemment Spanyoli dit avoir soigné 400 cas de typhoïde par injection de néosalvarsan avec un certain nombre de succès.

Leitner, auteur suédois cité par lui, a obtenu des succès dans la désinfection des porteurs de germes typhiques.

CHAPITRE I

Etude du pouvoir antiinfectieux du 914.

Ehrlich avait dès 1910 étudié le pouvoir spirillicide de l'arsénobenzol ou 606, des recherches *in vitro* étaient dirigées contre les spirochètes de la fièvre récurrente et de la spirillose des poules. L'histoire de ces travaux si fouillés, si consciencieux, est trop connue pour que nous la rapportions ici. Nous en retiendrons, pour n'avoir pas à le répéter, qu'en étudiant le pouvoir antiparasitaire de ses composés arsenicaux il en avait démontré la faible toxicité relative pour l'organisme parasité.

Le faible pouvoir organotrope du 914, ses dangers réduits quoique réels, ne sont ignorés de personne. Notre étude se limite donc à la seule mesure du pouvoir microbicide du novarsénobenzol envers le bacille d'Eberth, les Para A et B et le Coli.

Avant d'exposer nos résultats et pour avoir un terme de comparaison nous rappellerons qu'Ehrlich lui-même, en opérant au milieu de P. H. strictement égal, avait constaté qu'à la concentration de 1/4.000 l'arsénobenzol tuait les spirilles; à 1/10.000 il n'entraînait pas leur mobilité, mais leur inoculation restait négative; à 1/40.000 l'inoculation était retardée de 4 jours sur les témoins.

Quoi que l'on ait écrit sur l'action faiblement spirillicide de l'arsénobenzol *in vitro*, nous estimons

devant de tels chiffres que son action *in vivo* n'a peut-être pas besoin d'être multipliée et exaltée autant que l'on a bien voulu le dire et le répéter. Nous verrons que par un ensemble de qualités moindres, mais non négligeables, il finit par être bactéricide même *in vitro*, beaucoup plus que ne l'indiquent ces chiffres trop simples.

En 1918 le Docteur Brühl orientait les recherches de son élève Michaux vers la mesure du pouvoir antiinfectieux du novarsénobenzol envers les espèces bactériennes les plus communes pendant l'épidémie de grippe qui sévissait alors.

Leurs essais répétés portèrent alors sur le streptocoque, le staphylocoque, le protéus et un diplocoque trouvé constamment dans le sang des grippés.

Ils en ensemençaient largement et de façon identique chacune des souches dans des tubes contenant de l'eau et du novarsénobenzol aux dilutions de 1/500, 1/1.000, 1/2.000, 1/5.000. Un tube témoin complétait chaque série.

Ces cultures mises à l'étuve pendant 24 heures, étaient ensuite examinées sur lames et ensemencées par stries avec une anse de platine en boîte de Pétri sur gélose ascite. Après 24 heures nouvelles d'étuve, on constatait les résultats suivants :

DILUTION	STAPHYLO	STREPTO	PROTÉUS	DIPLO
1/500	0	0	0	0
1/1.000	0	0	0	0
1/2.000	50	20	50	50
1/5.000	200	150	150	200
Témoins	200	200	200	200

Et après 36 heures d'étuve :

DILUTION	STAPHYLO	STREPTO	PROTÉUS	DIPLO
1/500	0	0	1	1
1/1.000	15	0	50	6
1/2.000	200	125	200	125
1/5.000	200	200	200	200
Témoins	200	200	200	200

Ces auteurs conclurent que le novarsénobenzol en théorie n'est bactéricide qu'à 1/1.000 pour le strepto et 1/500 pour le staphylo en 24 heures.

Ils ne se bornèrent pas à recueillir de leurs expériences ce fait brutal et d'intérêt pratique à peu près nul que le novar était bactéricide à un taux de 1/500 ou 1/1.000 contre telle ou telle variété microbienne. Ils firent remarquer, et à notre avis c'est ici le grand intérêt de la question, qu'avec des dilutions beaucoup plus faibles à 1/5.000 par exemple le novar avait encore une action réelle et nette sur le strepto qu'il ne tue plus, mais qu'il entrave dans son développement.

Avant eux Lucks étudiant le pouvoir antiseptique de l'arsénobenzol contre le staphylocoque doré, le diplocoque lancéolé et le méningocoque avait indiqué des résultats du même ordre de grandeur.

Avant d'exposer notre technique et pour éviter toute méprise au sujet de l'interprétation que nous avons osé, de nos résultats, nous rappellerons que le Professeur Carnot a établi (rapport à la Société de biologie, 16 décembre 1918), qu'on ne vise pas à stériliser radicalement un organisme en quelques heures :

« On emploie des doses d'antiseptiques qui tendent à affaiblir le microbe sans le tuer, mais qui par là même sont facilement supportées par l'organisme. » L'action des antibiotiques injectés reste obligatoirement jusqu'ici partielle et limitée touchant le microbe :

- 1° Ou bien dans sa faculté de se reproduire ;
- 2° Ou dans sa virulence ;
- 3° Ou dans l'une ou plusieurs de ses propriétés quelconques ;
- 4° Ou, enfin, dans sa vitalité en ne le tuant qu'à un stade déterminé de son cycle.

La dose d'antiseptique qui, sans tuer la culture, (qui peut repartir en milieu neuf), empêche toute prolifération du germe s'appelle « la dose empêchante ». C'est cette dose qui sert de mesure au pouvoir antiseptique. Cette dose, nous avons commencé par la calculer pour le novar, mais nous nous sommes contentés de propriétés moindres encore qui dans l'étude des antiseptiques sont systématiquement laissées dans l'ombre.

Nous avons noté, au cours de nos recherches, toute dose qui sans arrêter d'une façon absolue la prolifération des germes étudiés, diminuait cependant celle-ci de façon constante et nette. Et nous disons que c'est l'action de cette dose minuscule (plus près du taux réel des solutions circulantes *in vivo*), qui mérite seule notre étude et notre attention.

Cette dose, nous l'avons appelée dose empêchante partielle et ce pouvoir qu'elle a d'empêcher la multiplication des germes, nous l'appelons :

« *Pouvoir d'entrave.* »

Nous avons noté aussi l'action de la dose infime qui tout en diminuant le plus souvent le nombre des colonies microbiennes, en retarde l'apparition de façon constante de 48 heures et plus. Ce pouvoir nous l'avons appelé naturellement « *Pouvoir retardateur* ».

Nous avons tenu le plus grand compte de la dose minima, qui *in vitro* a pu arrêter la reproduction des cultures vieilles de plusieurs jours. C'est la dose « *Bactéricide partielle* ».

En agissant ainsi ne nous sommes-nous pas rapproché des conditions d'action de notre antiseptique *in vivo* qui, lui, trouve devant lui indistinctement des formes vieilles et des formes jeunes ?

Nous nous sommes rapproché encore quelque peu des conditions d'action du 914 *in vivo*, en nous servant non plus comme les expérimentateurs précédemment cités, de sérum physiologique ou d'eau, mais de bouillon peptoné, milieu qui contient comme le sang des albumoses et un peu d'oxygène.

A cette précaution nous en avons ajouté quelques autres élémentaires. C'est ainsi que nous avons substitué, pour nos manipulations en bouillon, la spatule à l'anse de platine pour éviter le départ en bloc de la semence bactérienne.

Nos souches microbiennes étaient toujours jeunes de 12 à 24 heures et issues elles-mêmes de souches jeunes. Les cultures primitives venaient de l'Institut Pasteur.

Nous avons remarqué qu'une solution de novarsénobenzol se conservait près de 48 heures en tube fermé avec un tampon de coton sans montrer d'alté-

ration visible, mais que, passé ce délai, elle présentait à sa surface un anneau rouge-brun, témoin d'une transformation chimique. C'est pourquoi nous n'avons attaché d'intérêt, ni relevé de résultats que des cultures de 48 heures au maximum.

Pouvoir bactéricide du 914.

Nous nous sommes attaché tout d'abord à la mesure du pouvoir bactéricide.

Nous nous sommes contenté de chercher la dose minima du novarsénobenzol capable de tuer les quatre variétés microbiennes qui nous intéressaient en un temps donné. C'est là, disons le encore, une étude théorique sans grand intérêt pratique qui ne devait pas nous donner des résultats merveilleux, mais qui devait cependant servir de base scientifique à notre étude.

Nous avons ensemencé successivement en bouillon peptoné nos quatre espèces dans autant de séries de tubes additionnés de novarsénobenzol aux dilutions de 1/500, 1/1.000, 1/2.000, 1/5.000, 1/10.000, 1/50.000; un tube témoin de bouillon ordinaire était ensemencé à son tour et adjoint à chaque série.

L'ensemble de nos cultures étiquetées (28 tubes) était mis à l'étuve pendant 18 heures et retiré ensuite. En même temps que nous faisons un étalement sur lames avec coloration de gram, nous réensemencions par stries le contenu respectif de chaque tube en autant de boîtes de Pétri, contenant de la gélose nutritive ordinaire. Ces boîtes étaient remises à l'étuve immédiatement.

Les examens microscopiques sont venus corroborer

de façon régulière les résultats des cultures en boîte de Pétri.

Nous constatons :

1^o De très rares bactéries sans doute mortes aux dilutions fortes;

2^o Des formes petites souvent sporulées aux dilutions moyennes;

3^o Des bâtonnets nombreux et bien développés dans les dilutions faibles et les tubes témoins.

L'examen des boîtes de Pétri au bout de 12 heures d'étuve montrait à peu près constamment :

DILUTION	B. d'EBERTH	PARA A	PARA B	COLI
1/500	0	0	0	0
1/1.000	0	0	0	0
1/2.000	0	0	0	10
1/5.000	0	0	0	50
1/10.000	25	10	10	100
1/50.000	100	25	50	200
Témoins	200	200	200	200

Au bout de 24 heures les boîtes témoins contenaient des colonies plus larges fusionnées que nous n'avons pas jugé à propos de compter, nous en marquons 200 d'une façon générale et les autres présentaient les nombres suivants :

DILUTION	B. d'EBERTH	PARA A	PARA B	COLI
1/500	0	0	0	0
1/1.000	2	1	2	0
1/2.000	5	2	2	15
1/5.000	5	10	10	60
1/10.000	30	10	10	200
1/50.000	100	50	50	200
Témoins	200	200	200	200

Si, au lieu de laisser séjourner nos tubes de bouillon 18 heures à l'étuve avant d'ensemencer, nous n'ensemencions qu'au bout de 48 heures les résultats étaient sensiblement meilleurs. Et laissa-t-on séjourner les boîtes de Pétri 48 heures à l'étuve et plus, il ne nous était pas donné de constater une seule colonie à la dilution de 1/2.000.

Avant d'aller plus loin nous concluons d'ores et déjà que le novarsénobenzol a un pouvoir bactéricide absolu pour les espèces qui nous intéressent au taux de 1/500 pour cultures de 18 heures et au taux de 1/2.000 pour cultures de 48 heures.

Cette constatation est d'intérêt très limité, mais remarquons simplement que ces chiffres sont au moins égaux sinon supérieurs (comparer les tableaux) à ceux qu'avaient établis les travaux de MM. Brühl et Michaux, avec le staphylo et le streptocoque. Ces deux microbes n'étaient tués en 24 heures que par des dilutions respectives de 1/500 et 1/1.000.

Et cependant l'usage du 914 est courant dans les streptococcies et au moins fréquent dans les staphylococcies. Pourquoi son emploi, à qualités au moins égales, serait-il illogique dans les infections éberthiennes ?

De cette série d'expérimentations nous relevons en plus deux actions qui, pour n'être qualifiées que de secondaires dans les traités de bactériologie, n'en sont pas moins réelles et nettes :

1° Retard considérable du développement des colonies microbiennes à toutes les dilutions comparativement aux témoins. Il suffit de voir nos deux tableaux pour s'en convaincre. Le novarsénobenzol à faible

dose possède donc un sérieux « *Pouvoir retardateur* » ;

2^o Grosse entrave apportée par notre antiseptique à la prolifération des colonies, qui restent presque toujours à toutes les dilutions en nombre inférieur aux témoins. Le novarsénobenzol possède donc vis-à-vis des bacilles qui nous intéressent un *Pouvoir d'entrave* des plus nets.

Sauf pour le coli, ce pouvoir se manifeste encore nettement à la dilution de 1/50.000 presque homéopathique.

Ceci n'a rien pour surprendre, quiconque connaît les belles expériences de Raulin sur l'*Aspergillius niger* et de Charles Richet sur les ferments lactiques.

Encore une fois nous répétons qu'on ne demande plus maintenant à un antiinfectieux de tuer toutes les bactéries parasites, mais d'en entraver leur reproduction et d'en retarder la pullulation (cette action antiinfectieuse est évidente dans notre expérimentation) tout comme les réseaux de barbelés devant une tranchée, ne sont pas faits pour tuer les assaillants, mais pour en entraver la progression.

Jusqu'ici nous avons vu l'action du novarsénobenzol sur une bactérie vigoureuse et jeune, nous avons voulu connaître cette action sur une culture microbienne vieille et fragile.

Nous avons refait la même manipulation, nos tubes de bouillon contenaient du novarsénobenzol aux mêmes dilutions, mais nos semences provenaient de culture sur gélose vieille de quatre à cinq jours.

Voici les résultats de nos numérations de colonies, poussées en boîte de Pétri après 48 heures d'étuve :

DILUTION	B. D'EBERTH	PARA A	PARA B	COLI
1/500	0	0	0	0
1/1.000	0	0	0	0
1/2.000	0	0	0	0
1/5.000	2	0	0	0
1/10.000	2	0	0	0
1/50.000	25	5	3	10
Témoins	180	150	180	200

Nous avons attendu 48 heures d'étuve, parce qu'il y avait un retard de développement dans les boîtes témoins. Nous nous y attendions bien car nous étions parti de souches vieilles, mais ce retard des témoins n'y paraissait pour ainsi dire plus au bout de 48 heures ainsi qu'en attestent les chiffres.

De par cette dernière observation nous sommes amenés à conclure que le 914 a :

3° Un *Pouvoir bactéricide partiel*, formidable, s'exerçant sur les formes vieilles. En effet, il inhibe presque tous les germes qui nous intéressent à la dilution de 1/50.000 et les tue tous à la dilution de 1/10.000.

Nous avons eu alors l'idée d'une expérience qui était la synthèse, le résumé des précédentes.

Nous préparons des cultures en bouillon additionné de novarsénobenzol de façon à ce que sa dilution soit de 1/20.000 (taux approximatif des doses circulantes habituelles *in vivo*), puis nous prenons nos dispositions pour que ces cultures soient agées de 12-24-36-48 et 60 heures.

Nous commençons ensuite respectivement sur gélose additionnée de novarsénobenzol au même taux en boîte de Pétri en traçant avec une anse de platine, 2 stries diamétrales perpendiculaires.

En même temps nous ensemençons de la même manière en boîte de Pétri sur gélose simple des cultures témoins poussées en bouillon ordinaire pur et respectivement âgées de 12, 24, 36, 48 et 60 heures.

Les deux séries de boîtes sont mises à l'étuve 48 heures environ, puis nous faisons la numération des colonies. Nous mettons ici en parallèle les résultats expressifs obtenus :

	Série témoin (en gélose)	Série d'expérience (en gélose et néosalvarsan)
CULTURE DE 12 H.	50 COLONIES	35 COLONIES
— 24 H.	100 —	30 —
— 36 H.	100 —	15 —
— 48 H.	80 —	0 —
— 60 H.	50 —	0 —
TOTAL	380 COLONIES	80 COLONIES

Nous ne pouvons pas conclure qu'il pousse exactement 30 microbes là où sans novarsénobenzol il en aurait poussé 380, parce que nous n'avons pas tenu compte que la vitesse de reproduction des bactéries jeunes est supérieure à celle des vieilles; mais le moins que nous puissions affirmer, c'est qu'en trois jours avec ou sans novarsénobenzol la différence est énorme.

Si nous essayons de représenter graphiquement ces résultats en portant en ordonnée le total des colonies en fonction du nombre d'heures, nous obtiendrons une courbe dont l'exactitude, bien que grossièrement approchée, n'en est pas moins suggestive.

Si les choses se passent *in vivo* comme nous venons

de le voir *in vitro* (et nous avons tendance à le croire), le 914 est un antiinfectieux interne sérieux.

En somme nous avons surtout insisté sur l'ensemble des actions secondaires du novarsénobenzol sur les bacilles étudiés, actions partielles dont on parle rarement, bien qu'elles soient connues des bactériologistes. Et nous avons essayé d'établir que le novarsénobenzol, bien que possédant un pouvoir bactéricide absolu médiocre (1/500 en 18 heures, 1/2.000 en 48 heures) par l'ensemble de ses qualités que l'on dénomme secondaires, a une action finale énorme sur le développement des germes infectieux.

Nous lui avons constaté : a) Un *Pouvoir d'entrave* considérable ; b) Un *Pouvoir retardateur* manifeste ; c) Un *Pouvoir bactéricide* des formes vieilles énorme.

Ces trois actions nettes dans l'ensemble de nos manipulations se superposant dans la lutte antiinfectieuse *in vivo* suffiraient pour expliquer les bons résultats de son emploi en clinique sans qu'il fut besoin peut-être d'évoquer l'idée de transformation chimique en contact de l'organisme ou du parasite ou l'idée de stimulation et d'effort réactionnel de l'organisme.

Nous avons constaté (et ceci est un fait connu en microbiologie), qu'une colonie microbienne poussée en milieu faiblement néosalvarsiné et repiquée en milieu semblable perd beaucoup plus rapidement qu'une autre sa faculté de se reproduire et que le nombre de ses colonies filles reste toujours très inférieur.

Les microbes pathogènes sur lesquels nous expéri-

mentions étaient-ils touchés par le novarsénobenzol autrement que dans leur vitalité ? Perdaient-ils en poussant en milieu néosalvarsiné quelque chose de leurs propriétés, notamment de leur *virulence* ?

Nous avons dû dans cette étude, par crainte d'erreur, laisser de côté le B. Coli, commensal habituel du tube digestif du cobaye. Cet animal pouvait être plus ou moins immunisé spontanément. La résistance particulière au Para A, nous fit abandonner cette variété ; finalement nous nous en sommes tenu au seul bacile d'Eberth.

Partant d'une souche jeune et vigoureuse (12 heures), nous avonsensemencé :

1° Un tube de bouillon ordinaire pour servir de témoin ;

2° Un tube de bouillon avec du novarsénobenzol à 1/20.000.

Les deux tubes ont été placés à l'étuve pendant 24 heures ; choisissant ensuite quatre cobayes de poids égal, nous avons injecté dans le péritoine à deux d'entre eux respectivement 3 cmc. et 1 cmc. 1/2 de culture poussée en bouillon pur. Les deux autres cobayes ont reçu de la même façon respectivement 3 cmc. et 1 cmc. 1/2 de culture poussée en bouillon additionné de novarsénobenzol.

Le cobaye témoin ayant reçu 3 cmc. de culture pure mourait en 24 heures.

Le deuxième cobaye témoin ayant reçu 1 cmc. 1/2 de culture pure mourait en 30 heures. Les deux autres cobayes ayant reçu de la culture additionnée de novarsénobenzol ont résisté gaillardement, n'ont pas paru souffrir plus de 48 heures

et sont encore bien portants après 30 jours d'inoculation.

L'autopsie des cobays morts montrait la présence de liquide louche abondant dans le péritoine avec une infinité de bacilles d'Eberth.

L'atténuation de la virulence du bacille d'Eberth est nette et probante dans cette expérimentation. En effet, bien que l'on tienne compte des pouvoirs retardateurs et d'entrave étudiés au début de ce chapitre, nous nous rendons compte que dans une culture de 24 heures additionnée de 914 au 1/20.000 seulement et réensemencée en milieu exempt du composé arsenical, le nombre des bactéries atteint environ 50 % du nombre de bactéries des cultures pures témoins.

Une culture avec novarsénobenzol de 3 cmc. dans ces conditions, équivaut donc à une culture pure de 1 cmc. 1/2 au point de vue du nombre des bactéries qu'elle renferme. Or, une telle culture a tué le cobaye inoculé en 30 heures et la culture avec 914 équivalente a laissé le sien bien portant.

Nous concluons donc que le novarsénobenzol au taux minime de 1/20.000, voisin du taux des doses circulantes, exerce une action sérieuse sur la virulence du bacille d'Eberth.

Nous nous sommes contenté provisoirement de cette expérience sans rechercher la dilution minima du novarsénobenzol nécessaire pour atténuer la virulence des cultures de bacille d'Eberth ni mesurer comparativement à celle d'une culture pure la virulence des cultures ainsi obtenues.

Nous reprendrons cette étude plus tard.

Nous espérons que nos cobayes injectés et survivants se seraient montrés vaccinés et réfractaires à de hautes doses de B. typhique. Un séro-diagnostic n'a pas été positif à un taux assez élevé pour espérer la réalisation de cette hypothèse. Mais peut-être en sera-t-il autrement en opérant avec le colibacille ?

Revenant à notre sujet nous avons voulu savoir si le novarsénobenzol ajoutait à cette intéressante propriété d'atténuer la virulence du B. d'Eberth un pouvoir curatif énergique.

Avec les seuls cobayes dont nous disposions et avec nos moyens, l'expérience était difficile. Au lieu de communiquer, comme nous l'aurions dû faire, aux cobayes, une vraie typhoïde par la méthode de Dalsace et de Gory en injection sous-conjonctivale de 1 à 4/10 de cmc. et de traiter ceux-ci par le 914, nous leur avons simplement injecté les cultures dans le péritoine. Quatre cobayes neufs de poids égal ont reçu 2 cmc. de culture de 48 heures de bouillon ordinaire dans le péritoine. Deux de ces animaux ont été conservés comme témoins, deux autres ont reçu en injection sous-cutanée 3/4 de centigramme de 914. La voie intraveineuse était interdite pour la rigueur de l'observation. Nous avons eu recours au solvant spécial indolore de Corbière.

Les deux cobayes témoins sont morts en 15 et 18 heures, notre culture était donc très virulente.

Un des cobayes traités a survécu de 10 heures aux témoins, le dernier cobaye traité vit encore après 25 jours.

Le résultat de cette expérimentation est sensible

et appréciable, cependant nous ne voulons rien en conclure et nous faisons bien remarquer qu'il s'agit là d'une infection péritonéale massive, formidable, qui n'a rien de comparable à une typhoïde humaine. Il eut fallu pour guérir ce premier cobaye un médicament antiinfectieux formidablement actif lui aussi.

Une deuxième série de cobayes inoculés et traités de la même façon nous a donné des résultats encore moins bons. Mais nous répétons qu'ils subissaient une infection au-dessus des ressources de toute thérapeutique.

Nous n'avons pas voulu sortir du laboratoire sans essayer de savoir comment agissait le novarsénobenzol *in vivo*. Le Professeur Carnot, dont le travail sur les antiseptiques nous avait guidé, a admis dans son Traité de thérapeutique (*in* Carnot, Harvier, Rathery) l'hypothèse que le novarsénobenzol subissait au niveau du foie une modification chimique qui le rendait infiniment plus spirillicide qu'*in vitro*. Nous avons eu la curiosité de rechercher si le 914 était « activé par le foie ».

Et voici comment nous avons opéré.

Nous avons prélevé aseptiquement un foie de cobaye, lavé et écrasé dans un mortier le viscère préalablement débarrassé de la vésicule biliaire. Nous avons trituré la pâte obtenue avec 1 gr. de novarsénobenzol et du sérum physiologique (qui n'a pas d'action chimique sur le 914). Le tout fut coulé en tubes fermés à la lampe et placé à l'étuve pendant 24 heures. La bouillie fut soumise ensuite à la centrifugation. Puis nous avons repris notre plan d'étude de nos premières manipulations.

Nous avons ensemencé nos quatre séries de tubes avec les quatre bacilles, mais au lieu d'ajouter cette fois du novarsénobenzol, nous y avons ajouté notre liquide de centrifugation supposé contenir le novarsénobenzol activé. A toutes les dilutions les résultats furent très inférieurs à ceux que nous avons obtenus avec le 914 seul. Une très légère action retardante a pu être constatée jusqu'à la dilution de 1/2.000, mais infiniment moindre que dans les expériences précédentes.

Le foie avait-il fixé ou détruit le composé arsenical ? C'est probable.

Nous avons voulu comparer ce résultat bien mince avec celui que nous aurait donné dans de mêmes conditions du foie pur. Nous avons recommencé la même manipulation et réensemencé nos quatre séries de tubes en y ajoutant cette fois de l'extrait de foie pur. Le résultat fut absolument négatif, les colonies poussèrent en boîte de Pétri aussi nombreuses à toutes les dilutions que dans les boîtes témoins.

Après ce résultat négatif nous avons recommencé une autre expérience calquée sur la précédente. Nous avons écrasé cette fois, de la rate de cobaye avec du novarsénobenzol et opéré comme précédemment. Les résultats furent les mêmes que ceux que nous avons obtenus avec du foie.

S'il y a activation du 914 *in vivo* vis-à-vis des bacilles typhiques et Coli, il faut la chercher ailleurs... ou d'autre manière.

Il est cependant naturel de se demander ce que devient le novarsénobenzol injecté dans l'organisme.

Frenkel et Herden ont montré que l'élimination se faisait en grande partie dans les fèces en 10 à 20 jours. Abrégia et Carniol ont précisé par tubages duodénaux en séries que l'élimination se faisait surtout par la bile. D'après eux le néosalvarsan apparaît 20 minutes après l'injection intra-veineuse dans la bile, augmente jusque vers la troisième heure et continue pour disparaître vers la septième heure.

Ce mode d'élimination n'est-il pas un avantage précieux du néosalvarsan dans la thérapeutique des infections éberthiennes. En effet, il est certain que la vésicule et les canaux biliaires demeurent sinon les principaux du moins les derniers réservoirs des bacilles qui nous occupent.

Le néosalvarsan va les dénicher là, où ils se trouvent et c'est ce qui, sans nul doute, explique les succès de Leitner dans le traitement de 12 cas de porteurs de germes observés depuis quatre ou six mois.

Trois cas sur 12 furent stérilisés après une seule injection intra-veineuse de 0,30 de néosalvarsan.

Sept autres cas furent stérilisés après une deuxième injection de 0,60, les deux autres cas semblèrent rebelles au traitement.

D'autres auteurs, Emery et Karl Greven, ont remarqué que l'élimination du néosalvarsan se faisait aussi par les urines partiellement. Cette élimination commence une heure au plus tard après l'injection par les urines et se termine en 10 à 15 jours.

Ce n'est donc pas un non-sens thérapeutique de traiter les infections rénales et vésicales à colibacilles par le néosalvarsan ou les arsenicaux organiques.

L'observation due au Docteur Michaux, d'une

enfant atteinte de septicémie avec pyurie persistante due au colibacille et à l'intérocoque, traitée par le sulfarsénol en suppositoires après échec prolongé de toute autre thérapeutique et guérie rapidement, vient étayer notre affirmation. On retrouvera cette observation détaillée un peu plus loin (Obs. n° 3).

Nous dirons également ce qu'il faut penser des risques de cette méthode en discutant des contre-indications.

— Avant de clore ce chapitre tout entier écrit au laboratoire après un rapide coup d'œil retrospectif, nous concluons que l'action antiinfectieuse du 914, pour nette et puissante qu'elle soit, reste lente et qu'il faut la prolonger. Il n'agit guère sur la génération des microbes qu'elle rencontre, que lorsque ceux-ci ont eu le temps de vieillir. Il atténue la virulence des microbes qui ont eu le temps de pousser dans sa solution. Il entrave et retarde la multiplication des germes, mais ce n'est qu'après un délai suffisant qu'on peut constater ces résultats d'ensemble.

Le temps reste donc le facteur le plus important, nous dirions presque la condition *sine qua non* des succès de toute tentative thérapeutique par le 914. C'est pourquoi nous estimons que dans une infection lente, telle une fièvre typhoïde ou une colibacillémie, il est appelé à jouer un rôle autrement efficace que celui qu'on lui demande au cours des septicémies à allure rapide et brutale, comme la fièvre puerpérale. Ceci dit sans contester nullement son action bienfaisante dans cette septicémie contre laquelle nous sommes encore si peu armés.

CHAPITRE II

Etude clinique

Les observations que nous avons pu réunir sur le traitement des infections éberthiennes et colibacillaires sont peu nombreuses. En effet, peu de choses ont été publiées jusqu'ici. Notre statistique restera modeste et sans prétention d'imposer ce nouveau mode de traitement antiinfectieux.

Observation n° 1

La première observation que nous allons présenter nous a été obligeamment prêtée par M. Brühl. Elle date de 1919 et concerne une fièvre typhoïde grave, dont on possède toutes les preuves bactériologiques. Observation inédite, résumée, due à l'obligeance de M. Brühl, médecin des hôpitaux de Paris.

Mme B....., 35 ans, rentre à Paris fin septembre 1919. Elle vient de Bretagne où elle villégiaturait depuis quelques mois. Elle a précipité son retour parce qu'elle se sent souffrante. Dans les huit jours qui suivent son arrivée à Paris, elle présente tous les signes d'une fièvre typhoïde : hémoculture positive à bacilles d'Eberth, séro-diagnostic un peu plus tard positif.

Cette malade est atteinte d'une forme avec température moyenne voisine de 39° et subit le trai-

tement classique habituel — balméation et enveloppements froids, argent colloïdal en injection intra-veineuse et musculaire, lavages intestinaux, etc.

Au 22^e jour de la maladie elle présente des accidents nerveux impressionnants.

Il s'agit surtout de délire systématisé et de troubles psychiques avec altération de la personnalité.

La malade se croit enfant ; joue, parle, agit comme telle constamment. La température tend à monter vers 40°. Le pouls est petit, misérable et irrégulier. La malade présente des tendances nettes au collapsus.

Le Docteur Widal, appelé en consultation, juge le cas très grave, réserve son pronostic et conseille, à peu de chose près, de continuer le traitement commencé.

Le Docteur Brühl prescrit cependant le lendemain matin une injection de 0,15 de novarsénobenzol en injection intra-veineuse. L'amélioration est nette dans la soirée même. La malade recouvre partiellement sa lucidité et entièrement sa personnalité. Le pouls est redevenu bon et dès avant la deuxième piqure le pronostic devient favorable.

L'amélioration porte surtout sur l'état psychique de la malade. Deux jours après, une nouvelle injection de 0,30 de novarsénobenzol est faite : la température commence à descendre de façon nette et les troubles physiques rétrocèdent totalement. Une troisième injection de 0,30 est encore pratiquée deux jours après la précédente.

L'amélioration de l'état général s'accroît, la température revient vite à la normale et en cinq à six

jours la malade est guérie. Elle n'a pas présenté de rechute depuis.

Observation n° 2

due à l'obligeance de M. Michaux (inédite).

Le Docteur Michaux, qui avait collaboré au traitement de la malade de l'observation n° 1 et qui avait été étonné du bon résultat obtenu, a eu l'occasion d'essayer à deux reprises le novarsénobenzol dans la fièvre typhoïde.

Une première fois il s'agissait d'une fièvre typhoïde confirmée par le séro-diagnostic qu'il avait vu en consultation. Le sujet était dans un état grave.

M. Michaux a conseillé des injections intra-veineuses de novarsénobenzol. — Il a pu apprendre par la suite que le traitement avait réussi, mais il n'a revu depuis ni le malade ni le médecin traitant, et ne peut donc pas donner de détails sur ce cas.

Par contre, il nous communique le cas suivant qui fait l'objet de notre observation n°2 :

M^{me} B..., âgée de 25 ans, villégiaturant à Cabourg en août et septembre 1928, est appelée à y soigner sa mère atteinte de fièvre typhoïde. Une épidémie de typhoïde règne en effet dans la région.

Vers le 8 septembre, M^{me}B... se plaint de céphalée, elle est fébrile, ne dort pas la nuit, accuse une constipation opiniâtre et cet état dure plusieurs jours. Vers le 12 septembre elle a une épistaxis abondante et sa température est montée progressivement à 39°. Vers le 14 septembre la température se stabilise au

voisinage de 39°. La famille à ce moment ramène la malade à Paris. Le Docteur D..., appelé comme médecin traitant constate une grosse rate, des taches lenticulaires, pouls relativement lent. La notion d'épidémicité aidant son diagnostic est aiguillé immédiatement vers une infection éberthienne et se trouve confirmé par une hémoculture qui montre du B. d'Eberth. Par la suite un séro-diagnostic confirme l'hémoculture. La maladie continue son évolution normalement jusque vers le 19 septembre, mais le 20 septembre, soit le 12^e jour de la maladie, la température passe brusquement à 40° et il apparaît de la congestion des deux bases.

Dans la suite la température, avec quelques irrégularités, s'établit autour de 40°, avec seulement une descente éphémère le 23 septembre.

La malade ne présente, cependant, aucun phénomène inquiétant. Un consultant appelé à ce moment prévoit que tout ira bien et que la chute de température se fera normalement vers le 21^e jour, soit vers les 29 ou 30 septembre.

Cependant, vers le 28 septembre, la malade commence à délirer. Les jours suivants le délire est encore entrecoupé de phases lucides, puis à partir du 1^{er} octobre il est continu et violent. Le cœur est irrégulier et présente une tendance nette à l'embryocardie et à l'arythmie avec un petit souffle mésosystolique apexien évidemment extra-cardiaque.

Le 3 octobre le Docteur Michaux appelé en consultation note l'aspect ataxo-adynamique de la malade. « Le pouls est sérieusement irrégulier, le souffle extra-cardiaque persiste. » Les hallucinations visuelles et

auditives déterminent des hurlements constants. Devant l'échec de la médication habituelle : enveloppements froids, balnéation, injection intra-veineuse de trypaflaviné, etc..., il conseille des injections intra-veineuses de novarsénobenzol. La première injection intra-veineuse de 0,15 est faite le 3 octobre vers 11 heures du matin ; dès 4 heures de l'après-midi la malade pour la première fois depuis huit jours, recouvre sa lucidité. Sa température reste sensiblement stationnaire vers 40° et 40°3. Le lendemain, la malade demeure parfaitement consciente, le pouls est mieux frappé. Malgré le maintien de l'amélioration on refait une deuxième injection intra-veineuse de 0,30 de novarsénobenzol le 5 octobre.

A partir du 7 octobre, la température descend en lysis pour atteindre 38° le 11 octobre. La malade paraît alors guérie, sans que la température descende cependant plus bas.

Vers le 18 octobre, la température remonte, le délire réapparaît. Le 21 octobre la température atteint 40°, le délire est constant, de multiples abcès dus à l'huile camphrée, ont dû être incisés chacun des jours précédents, ce qui rend l'interprétation des faits plus délicate.

Le 22 octobre on fait une nouvelle injection intra-veineuse de novarsénobenzol de 0,15, la température tombe alors de façon régulière, la chute est encore accentuée après une injection de 0,30 le 24 octobre. A partir du 28 octobre la température se maintiendra entre 37 et 38 à cause des abcès nombreux qu'il faut continuer à inciser, mais la

malade semble parfaitement guérie de son infection typhique.

L'alimentation est reprise avec prudence, le souffle extra-cardiaque disparaît totalement et Mme B... est complètement guérie vers le 15 novembre et depuis se porte parfaitement.

L'observation n° 3 concerne une enfant de deux ans qui a fait une infection générale avec pyélonéphrite à colibacilles. Les phénomènes très tenaces ont disparu au moment où on ordonnait, pour des raisons diverses, des suppositoires de sulfarsénol.

*Observation n° 3
due à l'obligeance du Docteur Michaux (inédite).*

L'enfant V. D..., âgée de 20 mois en août 1928 à Bordeaux est soignée pour un syndrome infectieux aigu. La température oscille entre 39° et 40° pendant une huitaine de jours et descend ensuite pour osciller entre 39° et 38° durant quelque temps avec tous les 5 à 6 jours un clocher à 40°. On pratique un examen du sang et une hémoculture qui permettent d'éliminer la fièvre typhoïde, la para, le paludisme et la mélitococcie.

On entreprend un traitement avec des injections sous-cutanées de septicémine qui paraît assez bien réussir et pendant le mois d'octobre la température se maintient entre 37° et 38° avec cependant deux clochers à 40°.

A ce moment, sur les indications du Docteur Rocaz de Bordeaux, on fait un examen bactériologique des urines, qui montre du pus avec colibacillurie et de

nombreux entérocoques, mais pas de bacilles de Koch. L'état général de la petite est très mauvais, elle n'a pas d'appétit, elle a beaucoup maigri et ses nuits sont très agitées. Elle vomit souvent et des petites crises de diarrhée se succèdent de temps en temps. Cet état persiste pendant tout le mois de novembre. A ce moment elle fait une rechute ; la température remonte à 39° et s'y maintient pendant une huitaine pour osciller ensuite autour de 38°. Le pus, disparu des urines, réapparaît. Cet état dure jusqu'en mars.

La famille, inquiète et craignant l'hérédosyphilis malgré les B.-Wasserman du père, de la mère et de l'enfant négatifs, réclame un traitement spécifique.

Espérant tirer quelque profit du rôle eutrophique de l'arsenic, le Docteur Michaux institue un traitement par le sulfarsénol. On administre une première série de 12 suppositoires de 0,15 de sulfarsénol à raison de un tous les jours.

Dès le troisième jour la température tombe à la normale et pour la première fois oscille pendant quelques jours entre 37°5 et 37° pour se stabiliser à la normale avant la fin de la série. En même temps l'état général s'améliore considérablement, l'enfant dort, mange, est gaie et reprend du poids. Elle semble complètement guérie et pendant deux mois et demi la guérison se maintient, lorsque en fin mai, survient une nouvelle rechute alarmante avec température voisine de 39°. On reprend le traitement avec les suppositoires de sulfarsénol. Une nouvelle série de 12 amène cette fois une guérison qui s'est maintenue jusqu'à l'heure actuelle. Le pus est dis-

paru des urines. L'examen bactériologique des urines a été malheureusement impossible, étant donné l'indocilité de l'enfant.

Observation n° 4 (inédite et personnelle).

Mlle B... Charlotte, 32 ans, sourde-muette, entre dans le service le 20 décembre 1929 ; parce que depuis quelques jours son entourage avait remarqué qu'elle paraissait souffrante, taciturne, sans appétit, fébrile. Les nuits étaient agitées. A son entrée dans le service la malade est prostrée, indifférente, torpide. Elle présente des sueurs abondantes diurnes et nocturnes. Elle ne s'alimente pas, accepte seulement quelques gorgées d'infusion, qu'elle vomit de temps en temps. La température est à 38°5. En outre, elle se plaint de céphalée et courbature généralisée.

L'examen de l'appareil pulmonaire ne relève rien d'anormal, si ce n'est une respiration légèrement soufflante au sommet gauche. La radioscopie montre des plages pulmonaires normales. Le cœur est régulier et les bruits normaux.

L'appareil digestif semble plus touché. La langue est saburrale, la constipation est opiniâtre. Le ventre est tympanisé, tendu. La palpation est douloureuse et dénote une sensibilité très vive au niveau des hypochondres et de l'épigastre. Le foie, douloureux, déborde de trois travers de doigts le rebord costal. La rate est grosse, percevable sur 14 centimètres environ et palpable. Les urines sont rares, foncées, hautes en couleur et présentent des traces indosables d'albumine. Rien du côté du système nerveux.

Rien de spécial dans ses antécédents. Elle est sourde-muette de naissance, ce qui rend les renseignements fournis par l'anamnèse incomplets et l'examen un peu imprécis. Elle a 11 frères et sœurs, tous vivants. Un B. Wasserman a été négatif. La réaction de Vernes a été aussi négative.

On traite la malade par la glace sur le ventre, l'urotropine intra-veineuse, l'argent colloïdal.

Le 6 décembre, une hémoculture montre du colibacille. La température semble vouloir descendre et les 12 et 13 elle oscille (entre 37° et 38°), vers le 16 elle remonte et continue d'osciller (entre 37°5 et 39°5) avec amplitude plus grande. L'état général s'aggrave.

Les sueurs qui avaient diminué reprennent avec plus d'abondance. La malade reste inconsciente, agitée, sub-comateuse. Si bien que devant l'échec de notre thérapeutique nous tentons une injection de néosalvarsan de 0,15 le 22 décembre par voie intra-veineuse. Le lendemain l'état général semble très amélioré.

La malade est calme, sourit, reconnaît son entourage et essaye de se faire comprendre ; la quantité d'urines est double de celle émise les jours précédents.

L'amélioration est surtout subjective et concerne le psychisme. Il persiste en effet un gros foie, une grosse rate et de la douleur. La température le soir ne remonte qu'à 38°, le 23, les 26 et 30 décembre on injecte par voie intra-veineuse respectivement : 0,15, 0,30 et 0,30 de néosalvarsan.

L'amélioration constatée après la 1^{re} piqure, s'est accentuée, non seulement son état psychique est resté normal, mais l'appétit est revenu rapidement. La douleur disparaît après la 2^e injection. Un séro-

diagnostic de Widal fait à ce moment est négatif avec le B. d'Eberth, le Para A-B. La température baisse régulièrement pour tomber à 37°5 après la 3^e piqure et se stabilise au voisinage de 37° après la 4^e.

Depuis la malade est complètement guérie. La rate et le foie sont normaux et indolores et nous n'avons pas constaté de rechute.

En résumé, nous nous trouvons en présence d'une infection de diagnostic délicat que seul le laboratoire a éclairci. Septicémie à colibacilles qui n'a pas été améliorée par le traitement classique habituel et dont l'évolution s'est modifiée heureusement à la suite d'injections de novarsénobenzol.

*Observation n° 5 du Professeur Jacob
du 15 juin 1915..... 809.*

Observation n° 1, groupe 1.

Ri....., réserviste de 31 ans, a reçu une injection vaccinale, entre à l'hôpital le 5^e jour de sa maladie avec une température de 39°5. Au 10^e jour, elle est encore à 39°2 et elle atteint 40° le 14^e jour. On lui fait alors une injection de 0,30 de néosalvarsan. Il s'agit d'un cas moyennement grave, sans délire, mais avec une bronchite sérieuse et une légère défaillance cardiaque. Diarrhée avec 3 ou 4 selles quotidiennes, séro D + bacilles d'Eberth dans les urines.

Deux jours après l'injection complète amélioration, relèvement du cœur. Les selles redeviennent normales. La bronchite reste et persiste encore plusieurs jours.

La température matinale est revenue à la normale dès le 1^{er} jour après l'injection, la température vespérale reste encore 2 jours à 38°8, puis 38 et tombe à la normale. Le malade peut être considéré comme guéri en deux jours, après 17 jours de maladie et deux jours après son injection de néosalvarsan.

Observation n° 2.

Re....., réserviste, 26 ans, n'a pas été vacciné contre la T..., Il entre au 6^e jour de sa maladie avec 40°2, au 18^e jour il présente encore 39° jusqu'au 22^e jour, quotidiennement il atteint 39°2, on lui fait alors une injection de 0,30 de néosalvarsan. Cas semblable au précédent, B. typhique dans le sang; trois jours après l'injection, complète amélioration, les selles sont normales deux jours après l'injection.

Le lendemain de l'injection la température matinale est normale, la température vespérale 38°8, le surlendemain élévation de la température matinale à 38°8, vespérale à 39°3; le 3^e jour la température tombe à 36°2 et depuis reste normale.

Ce malade peut être considéré comme guéri après 25 jours de maladie et trois jours après son injection de néosalvarsan.

Observation n° 3.

Jo..., réserviste, 30 ans, vacciné deux fois, entre au 3^e jour de sa maladie avec 38°8, au 7^e jour il atteint 40°, jusqu'au 11^e jour il oscille entre 40° et 39. Les bains froids n'abaissent pas la température, à ce moment injection de 0,30 de néosalvarsan.

Cas grave, délire sérieux, énorme amaigrissement, se plaint continuellement de violentes coliques. quatre à six selles liquides journalières, grosse défaillance cardiaque.

Trois jours après l'injection, amélioration complète les coliques ont disparu, les selles normales par jour, le myocarde paraît renforcé. Dans les deux jours qui ont suivi l'injection, la température matinale descend à 38°2, le 3^e jour à 37°8, le 4^e jour à 37°5 et le soir de ce jour elle n'atteint que 38°. Depuis elle est normale.

Ce malade peut être considéré comme guéri au 16^e jour de sa maladie et au 4^e jour après son injection de néosalvarsan.

Observation n° 4.

Brod...., sous-officier, 26 ans, a reçu une injection vaccinale. Entre au 7^e jour de sa maladie avec 39°5 de température, au 14^e jour il a encore 39°7, jusqu'au 18^e jour il oscille entre 39° et 40° ; reçoit une injection de 0,30 de néosalvarsan au 18^e jour.

Cas de gravité moyenne, léger délire, bronchite grave, grosse défaillance cardiaque, selles normales. S.D. + hémoculture +.

Deux jours après l'injection amélioration totale. la défaillance cardiaque est disparue le lendemain de l'injection, la température est normale, le surlendemain elle se tient à 38°4 le matin, et 38°7 le soir. Le 3^e jour elle retombe à la normale et y reste.

Ce malade peut être considéré comme guéri 2 jours après son injection, soit le 21^e jour de sa maladie.

Observation n° 5.

Meiss..., réserviste de 35 ans, a reçu une injection vaccinale. Il entre au 12^e jour de sa maladie avec 38°5 dans la division, au 13^e jour il atteint 40°. La température en général s'est maintenue jusqu'alors entre 38°2 et 39°2. Le 18^e jour il atteint à nouveau 40° le soir et 39° le matin. La fièvre ne semble pas influencée par les bains froids. Au 22^e jour de la maladie, une injection de 0,30 de néosalvarsan.

Cas très grave, délire continu, grave bronchite, grosse défaillance cardiaque, constipation opiniâtre, traces d'albumine dans l'urine. S. D, hémoculture +. Deux jours après l'injection, amélioration complète. La défaillance cardiaque et le délire sont disparus, reprise de l'alimentation.

Le lendemain de l'injection, température matinale 39°, vespérale 38°5, le 2^e jour la température est normale matin et soir avec une petite reprise les 3^e et 4^e jours, due à un abcès dentaire que l'on doit ouvrir. Depuis la température est resté normale.

Ce malade peut donc être considéré comme guéri au 24^e jour de sa maladie, deux jours après son injection de néosalvarsan.

Observation n° 6.

Réserviste récupéré, 27 ans, a reçu une injection de vaccin, entre au 9^e jour de sa maladie avec 39°2 dans la division et reste jusqu'au 14^e jour avec une température oscillant entre 38° et 39°2, le 22^e jour il atteint 39° et 40° ; il reçoit alors une injection de 0,30 de néosalvarsan.

Cas très grave, délire complet, grosse défaillance cardiaque, bronchite alternative de diarrhée et constipation.

S.D. + Diazo + Hémoculture +.

Le 2^e jour après l'injection amélioration complète, le délire et les troubles psychiques ont disparu, le cœur est redevenu normal. Le lendemain de l'injection la température est matinale 38°9, vespérale 39°, le 2^e jour 38°6 et 38° et le 3^e jour elle retombe à la normale et y reste.

Ce malade peut être considéré comme guéri au 25^e jour de sa maladie, soit deux jours après son injection de néosalvarsan.

Observations 7 à 10 ont démontré des résultats analogues à ceux précités.

Observation n° 11.

Legru, réserviste de 36 ans, n'a pas été vacciné, entre à l'hôpital au 11^e jour de sa maladie avec 40°2, le 12^e jour 1^{re} injection, au 16^e jour 2^e injection de 0,30 de néosalvarsan.

Cas grave, grosse défaillance cardiaque, 116 pulsations, bronchite diffuse des deux côtés (pneumocoques dans les crachats), selles profuses. S.D + Diazo +.

Après la dernière piqure pas de modification essentielle de l'état général, mais une amélioration nette, le lendemain la défaillance cardiaque et les selles sont modifiées heureusement, la bronchite reste pour longtemps encore.

Au lendemain de l'injection, aucune modification sur le cours de la température, le 2^e jour chute à

37°7 et 39°2, puis plus tard à 39° ; oscillant entre 39° et 39°5 pendant les 8 jours suivants. Au 8^e jour après l'injection la température est devenue normale.

Dans ce cas les deux injections n'ont eu aucune action très favorable sur l'infection typhique et l'état général.

Observations n° 12 à 15 indiquent des résultats analogues dans les 4 cas suivants.

Observation n° 16.

Ril..., réserviste récupéré, 25 ans, n'a pas été vacciné. Entre au 6^e jour de sa maladie, sa fièvre continue et atteint 40° le 15^e jour, le 15^e il reçoit 0,15 de néosalvarsan, 0,15 le 19^e et 0,30 le 23^e jour.

Cas très grave, pneumonie, délire incompréhensible, défaillance cardiaque, accusée, diarrhée profuse. S.D + albuminurie massive.

Aucune action certaine des injections sur l'état général. La pneumonie et la défaillance cardiaque persistent encore quatre jours après la 3^e injection.

Après chacune des trois injections la température est tombée de 2° à 1° 1/2 pendant 24 heures. Cependant le jour qui suit, la différence de température reste encore sensible. La chute définitive n'a lieu que 11 jours après la dernière piqure.

Progression graduelle vers la guérison en sept semaines.

Ce malade présente pendant deux à quatre semaines un si grave aspect, qu'un confrère du même hôpital considère son état comme à peu près désespéré.

Les injections de néosalvarsan obtiennent les mêmes résultats dans les observations n° 17 et 18 (*dixit Jacob*).

Observation n° 19.

Baa..., réserviste, 37 ans, n'a pas été vacciné, entre avec 39°8 à l'hôpital au 8^e jour, aux 9^e, 12^e et 17^e jour, il reçoit une injection de 0,30 de néosalvarsan.

Cas de gravité moyenne, au 12^e jour de la maladie s'adjoint une complication, une extraordinaire et grave parotidite à marche rapide, avec en plus une pneumonie, délire complet, impossibilité d'alimentation.

S.D. + Diazo + hémoculture.

Après la 1^{re} injection et pendant les deux jours suivants on remarque une amélioration plutôt subjective de l'état général. Le malade appelle en plaisantant ces piqures des clystères merveilleux.

Les 2^e et 3^e injections (après l'apparition de la parotidite et de la pneumonie) n'obtiennent aucune action sur l'état général et les symptômes isolés.

Avant le 19^e jour de la maladie, l'action favorable de la 1^{re} injection était indiscutable. Le néosalvarsan n'a plus eu aucun effet après l'apparition des complications.

Dans les cas nos 20 et 21, considérés comme très graves, les injections de néosalvarsan n'ont eu aucun résultat.

Ces deux cas se sont terminés par la mort.

A la suite de cette série d'observations, l'auteur ajoute que les 21 cas traités étaient tous considérés par lui, comme très graves.

Il conclut que d'une façon certaine et indéniable le néosalvarsan a une action favorable sur l'état général, la température et l'état subjectif du malade qu'il améliore considérablement. Les troubles psychiques sont surtout bien influencés. Il n'a jamais relevé d'accidents dus au néosalvarsan. Les seuls succès ont été dus aux complications.

Un auteur suédois, Spanyi, a publié en 1927 d'une façon assez imprécise, ses résultats du traitement de 400 malades atteints d'infection éberthienne.

Sans donner de statistique, cet auteur déclare qu'en général et surtout si le traitement a lieu dans la première semaine, les injections amènent toujours une baisse de température qui dure de 12 à 36 heures. Dans presque tous les cas, le néosalvarsan raccourcit la période fébrile de la maladie et souvent amène la guérison dans l'espace d'une semaine.

Quand il s'agit de B. Paratyphique A et B, les résultats sont les mêmes. Il n'a jamais enregistré d'accidents dus au néosalvarsan, et ne reconnaît aucune contre-indication, pas même les hémorragies intestinales.

CONTRE-INDICATIONS

L'opinion du Docteur Brühl, qui soigna des centaines de grippés très gravement atteints, subcc-mateux même; l'opinion de Spanyol et de Jacob sont nettes.

Les contre-indications sont exceptionnelles et n'entrent pour ainsi dire pas en ligne de compte.

L'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication ainsi qu'en atteste l'observation due à MM. Brühl et Michaux, d'une néphrite mercurielle qui reçut trois injections de novar et qui cessa son anurie après quatre jours de traitement (*in* thèse Giraud 1919, Paris).

Le novar est un poison du foie mais pas du rein. Les insuffisances hépatiques graves et avérées sont à notre avis les seules vraies contre-indications, avec la tendance aux hémorragies. Et encore ces contre-indications ne sont-elles que conditionnelles, permettant l'essai prudent d'une petite dose si le bénéfice qu'on espère en tirer, légitime le risque qu'on impose au malade. Il ne faut pas oublier, en effet, que les travaux d'un certain nombre d'auteurs établissent le rôle hémorragipare, quoique restreint, du novarsénobenzol.

TECHNIQUE

Doses. — Les doses employées étaient toujours petites, faibles et répétées à court intervalle. Nous estimons que sauf contre-indication spéciale (hecticité, ictère, hémoptysie, etc.), les doses de 0,60 et 0,75 peuvent et doivent être atteintes rapidement si l'on veut obtenir des résultats probants et décisifs.

Mode d'administration. — La voie intra-veineuse paraît préférable.

La voie sous-cutanée peut être utilisée dans les cas où l'on pourrait redouter quelques accidents. Il faut alors recourir à un solvant spécial et indolore (solvant Corbière par exemple).

La voie buccale serait sans doute moins active mais cependant possible à condition d'enrober le produit convenablement pour empêcher sa transformation au niveau de l'estomac.

La voie rectale a donné un bon résultat au Docteur Michaux (enfant V. D..., observation n° 2).

RÉSULTATS

Les troubles psychiques sont les éléments contre lesquels le 914 semble agir avec le plus de bonheur.

Dans presque tous les cas cités, une injection, deux au plus, ont suffi pour amener la sédation des phénomènes délirants.

L'état subjectif du malade est toujours favorablement influencé, le malade se sent mieux, sort de sa torpeur, reste calme sans être prostré, recouvre un peu d'appétit et souffre moins.

La température, quand il ne s'ajoute pas de complication est efficacement combattue. La défervescence brusque en 24 heures durant le premier septennaire ainsi que l'a constaté Spanyoli n'est pas toujours enregistrée. Mais d'une façon générale la défervescence se fait doucement en lysis avec quelques petites oscillations. On enregistre presque toujours une baisse de 1° à 2° dans les 48 heures qui suivent l'injection. Dans tous les cas cités la température est revenue à la normale après la 3^e injection.

Les urines dans notre cas personnel devinrent plus abondantes et plus pâles dès la 1^{re} injection.

La diarrhée est toujours bien influencée et cède rapidement.

Le cœur s'améliore dès les premiers jours du traitement. La rate revient plus lentement à son volume normal. Les complications ou locales ou générales dues à une infection surajoutée (pneumonie, abcès, etc.), ne sont pas influencées par le traitement mais ne semblent pas être une contre-indication.

Les complications locales de l'infection éberthienne (parotidite) ont semblé résister au traitement.

CONCLUSIONS

L'étude que nous avons faite, au laboratoire, du pouvoir antiinfectieux du novarsénobenzol sur les bacilles typhique et paratyphique A et B et coli, nous a montré :

1° Que le novar possède vis-à-vis de ces espèces un pouvoir bactéricide faible ; il tue ces bacilles au taux de 1/500 en 18 heures et 1/2.000 en 48 heures ;

2° Que le novar, au taux infime de 1/50.000, possède par contre le pouvoir de retarder de 48 heures au moins le développement des colonies. (Pouvoir retardateur) ;

3° Qu'à ce même taux presque homéopathique il tue les formes microbiennes vieilles de quatre à cinq jours, alors que les jeunes sont épargnées. Il possède donc un pouvoir bactéricide partiel énorme ;

4° Qu'à cette dilution de 1/50.000, il entrave nettement la reproduction des bactéries étudiées et plus particulièrement les bacilles typhiques et Para A et B. ;

5° Qu'un ensemencement en milieu faiblement novarsiné se développe quoique moins bien qu'en milieu ordinaire ; les cultures obtenues, cependant susceptibles de repartir vigoureusement en milieu

neuf, poussent très mal si on les repique en milieu additionné de novar au taux précédent ;

6° Que par l'ensemble de toutes ces propriétés secondaires le novar possède au total une action inhibitrice énorme sur la prolifération des microbes étudiés. Dans l'une de nos expériences conçue spécialement pour mettre ce résultat en évidence, là où sans novar il est poussé 380 colonies, avec novar à 1/20.000 il n'en est poussé que 80 ;

7° Que le novar au taux de 1/20.000, voisin des dilutions circulantes, possède le pouvoir d'atténuer d'une façon considérable la virulence d'une culture du bacille d'Eberth.

Une telle culture, en effet, ne tue pas le cobaye à la dose de 3 centimètres cubes intrapéritonéale, alors qu'une culture pure équivalente par le nombre de ses bactéries le tue en 30 heures environ.

Le pouvoir antiinfectieux *in vitro* du novarsénobenzol contre les bacilles typhique, paratyphiques A et B et Coli, est donc net et justifie largement son emploi dans la thérapeutique des infections dues à ces microbes.

Les résultats cliniques que nous avons relatés dans les 14 observations (donc 5 inédites) rapportées ici, sont pour ainsi dire constants et c'est pourquoi nous estimons que ce traitement peut et doit être appliqué sans que par prudence on en exclue les autres.

BIBLIOGRAPHIE

BRÜHL et MICHAUX. — Essais *in vitro* du pouvoir antiseptique du novarsénobenzol. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 20 décembre 1918.)

Docteur CARNOT. — Compte rendu à la Société de Biologie, 16 décembre 1928. In *Précis de thérapeutique Carnot*, Harvier, Rathery. Tome I^{er}, page 227.

Professeur KRAUSE. — Thérapie den Gegenwart, 1929, Nos 2 et 3. In *Revue des Progrès thérapeutiques*, janvier 1930, n° 1, page 21.

EHRlich et HATA. — La chimiothérapie des spirilloses. Traduction française par Emery Masson, 1911.

LEITNER. — Orvosi, Hetelap, n°19, 1918..

Professeur JACOB MUNCH. — Méd. Woch, 1915. Hâlf 24, Néosalvarsan, typhus abd., p. 808.

G. SPÁNYI. — Therapy : Névarsphénamine in *Swenska. l  k. S  llsk. Handl.*, 53, pages 206, 208, 1927.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu : Le Président de thèse,
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur,
CHARLETY.

